

О.В. Ширко, Ю.В. Алексеенко,  
А.С. Федулов

## **КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОМЕДИНА В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Витебский государственный медицинский университет, Витебск,  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск,  
НИЦ предприятия "Диалек" концерна "Белбиофарм", Минск

*Приведены результаты изучения включения церебромедина в комплексную терапию больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Положительный эффект лечения отмечен у большинства больных преимущественно в когнитивной сфере. Улучшение когнитивных функций под влиянием терапии связано с влиянием церебромедина на более подвижные составляющие когнитивной деятельности, что подтверждается позитивными изменениями нейрофизиологических показателей. Полученные нами результаты свидетельствуют о преобладающей эффективности препарата при ДЭ I стадии.*

Широкая распространенность хронической сосудистой патологии головного мозга, существенное снижение трудоспособности и ограниченность перспектив ее восстановления у многих больных делают проблему оптимизации медикаментозной терапии прогрессирующих нарушений мозгового кровообращения одной из наиболее приоритетных и социально значимых [2, 3, 4]. Учитывая известную тенденцию старения населения и прогрессивность течения заболевания, можно ожидать, что в ближайшие годы число пациентов с грубыми интеллектуально-мнестическими нарушениями значительно возрастет [2]. Поэтому весьма актуальным становится поиск

лекарственных средств, которые могли бы уменьшить выраженность когнитивных нарушений и замедлить прогрессирование заболевания.

Несмотря на то, что в последние годы удалось дополнить и конкретизировать представления об основных причинах и механизмах развития сосудистых заболеваний головного мозга [1, 3, 9, 11], надежных критериев для выбора и обоснования индивидуализированной терапии ДЭ до сих пор не разработано. С одной стороны, это объясняется патогенетической и клинической гетерогенностью заболевания [1, 9, 14], а с другой – ограниченным выбором адекватных чувствительных методов исследования, которые могли бы фиксировать изменения, характерные для ранней стадии дисциркуляторной энцефалопатии, когда лечение наиболее эффективно. Определенный прогресс в понимании основных патогенетических механизмов поражения головного мозга при данной патологии связан с внедрением нейровизуализационных методов [6, 8]. Однако, полноценный анализ динамики состояния больных при хронических формах цереброваскулярной патологии может быть обеспечен только с использованием клинических, гемодинамических, нейрофизиологических и экспериментально-психологических критериев. Современные электрофизиологические методы исследования (количественный анализ ЭЭГ, вызванные биоэлектрические потенциалы мозга) позволяют обеспечить оценку функциональных нарушений и являются универсальными для широкого диапазона поражений головного мозга [6, 7, 10, 12]. Поэтому наиболее перспективным является комплексный психофизиологический подход, позволяющий анализировать индивидуальные, возрастные и этиопатогенетические особенности течения заболевания, а также оценивать эффективность проводимой терапии.

Расширение представлений о патогенетических механизмах прогрессирующих расстройств мозгового кровообращения позволило наметить основные направления в повышении результативности методов лечения и реабилитации больных. Следует особенно выделить "концепцию

цереброваскулярного резерва мозга" [1, 3], с которой связаны перспективы восстановления нарушенных функций путем активизации возможностей головного мозга. Эти исследования легли в основу разработки особого направления в фармакотерапии заболеваний и поражений нервной системы – применения методов нейропротекторной терапии [3, 4, 13]. В экспериментальных условиях было показано, что нейропротекторы оказывают непосредственное воздействие на нейрональный метаболизм и синаптическую передачу, а также обладают нейротрофической активностью, напоминающей действие естественных факторов роста нервной ткани, стимулируя дифференциацию нейронов и защищая нервные клетки от различного рода повреждающих факторов, особенно в условиях гипоксического и токсического поражения [1, 3].

К этой группе лекарственных средств принадлежит и новый отечественный препарат "Церебромедин" производства предприятия диагностических и лекарственных препаратов "Диалек". Церебромедин по химическому составу представляет собой растворимый в воде комплекс свободных аминокислот и низкомолекулярных пептидов, полученный из ткани мозга эмбрионов коров с использованием современных стандартизированных биотехнологических методов. Ближайшим аналогом церебромедина является церебролизин (EBEWE, Австрия). Однако, благодаря использованию эмбрионального сырья для его получения, церебромедин обладает более выраженными антигипоксическими и репаративными свойствами, что позволяет ему проявлять высокую активность не только против основных звеньев первичных повреждений нервной ткани при нарушениях мозгового кровообращения, но и против каскада метаболических нарушений, запускающих процесс апоптоза. Последнее особенно важно для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний, хронической сосудистой патологии головного мозга и в восстановительном периоде инсульта.

Эффективность нейропротекторов была продемонстрирована в целом ряде

клинических исследований, как на больных с цереброваскулярной патологией, так и на других категориях пациентов [3, 4]. Однако, неопределенность в дозировании препаратов, сроках применения и отсутствие комплексной объективной оценки и сравнения результатов лечения требуют пристального исследования некоторых аспектов нейропротективной терапии хронических нарушений мозгового кровообращения и разработки более конкретных рекомендаций.

Целью данного исследования являлась оценка динамики неврологических проявлений, изменений психофизиологических параметров и функционального состояния ЦНС у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) I-II стадии под влиянием церебромедина.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 42 пациента мужского и женского пола в возрасте 45-70 лет с верифицированной ДЭ I-II стадии. Исследование было открытым, рандомизированным (методом случайного выбора), испытуемые были информированы о целях исследования и о возможных побочных эффектах препарата. Формирование опытной (12 человек) и контрольной групп (30 человек) проводилось в соответствии с критериями включения пациентов в клиническое изучение препарата и критериями исключения из исследования (по протоколу). Пациенты опытной группы получали стандартную схему лечения и церебромедин, больным контрольной группы была назначена только стандартная схема лечения, используемая в клинике (сосудорегулирующие, гипотензивные препараты, антиагреганты). Церебромедин применялся путем внутривенного капельного введения ежедневно в дозе 15,0 мл в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 15 дней, следующие 15 дней препарат вводили внутримышечно ежедневно в дозе 5,0 мл. Курсовая доза составляла 300 мл.

Оценка эффективности церебромедина осуществлялась по результатам ежедневного исследования клиничко-

неврологического статуса, экспериментально-психологического и нейрофизиологического методов, применяемых до начала лечения, на 10-ый день и после окончания курса терапии. Клиническую эффективность церебромедина оценивали по степени регресса неврологического дефицита по 3-х бальной шкале степени выраженности общемозговых и очаговых неврологических симптомов и по шкале Общего клинического впечатления (CGL). Нейропсихологический статус больных оценивали с помощью экспериментально-психологических тестов, направленных на изучение интеллектуально-мнестических нарушений (тест Эббингауза, Шульте). Нейрофизиологическое исследование было представлено топографическим анализом спектра мощности ЭЭГ и исследованием сложных психофизиологических феноменов – УНВ и когнитивного компонента Р300 [6, 7, 10, 12].

Нейрофизиологические исследования выполнялись при помощи электроэнцефалографа EEG-16S (Венгрия), персонального компьютера IBM и комплекта специальных программ. Регистрацию зрительных вызванных потенциалов осуществляли в монополярных отведениях от F3, F4, C3, C4 по международной схеме «10-20%» с расположением референтных электродов на мочках ушей ипсилатерально. Обследуемый находился в положении лежа в экранированной, полузатененной кабине. Применялись вспышки света мощностью 0,6 дж, генерируемые фотостимулятором электроэнцефалографа.

Для исследования когнитивного компонента Р300 использовались две последовательные серии зрительной стимуляции. Вначале испытуемым предъявлялась серия одиночных вспышек света для регистрации обычных зрительных ответов. Во второй серии применялась стимуляция в ситуации случайно возникшего события (Odd-boll paradigma) на зрительные стимулы, где среди стандартных (незначимых) удвоенных стимулов той же интенсивности в случайном порядке в суммарном соотношении 3:1 предъявлялись более редкие одиночные вспышки света (значимые), появление которых также требовало от ис-

пытуемого подтверждения их опознания нажатием кнопки. Выявление Р300 среди компонентов зрительных вызванных потенциалов осуществлялось посредством сравнения усредненных вызванных зрительных ответов на стандартные стимулы и усредненных вызванных потенциалов, полученных на целевые стимулы. Число усреднений для значимых стимулов – от 18 до 20. Период анализа – 600 мс. Определялись амплитудно-временные параметры когнитивного компонента Р300. Амплитуда компонентов вызванных потенциалов измерялась от изолинии.

Исследование УНВ производили в трех последовательных сериях нейрофизиологического эксперимента. В первых двух был применен вариант простой сенсорной задачи на время реакции с использованием в качестве условного и императивного стимулов вспышек света с интервалом 1,5 секунды. В третьей серии исследований предлагалось задание с необходимостью выборочного реагирования, когда в качестве императивного стимула в случайном порядке предлагались одиночные и удвоенные вспышки света. Выделение УНВ осуществлялось посредством компьютерного синхронного усреднения 8-10 фрагментов ЭЭГ с предварительным визуальным контролем для исключения артефактов. Анализ УНВ состоял в определении ее площади и средних амплитуд пяти 200 мс фрагментов.

Параметры спектра мощности ЭЭГ (отведения F3, F4, C3, C4, O1, O2, T3, T4) рассчитывались для стандартных частотных диапазонов: дельта (до 4,0 Гц), тета-1 (4,0-6,0 Гц), тета-2 (6,0-8,0 Гц), альфа (8,0-13,0 Гц), бета-1 (13,0-20,0 Гц), бета-2 (20,0-40,0 Гц).

Результаты клинического и инструментального обследования обработаны с помощью стандартных программных приложений «Statistica 5.0» и «Microsoft Excel 2000» (методы описательной статистики и однофакторный дисперсионный анализ). Достоверность различий результатов оценивалась с помощью критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Глобальная функциональная оценка всех пациентов по шкале CGL выявила улучшение общего клинического впечатления у пациентов, пролеченных церебромедином, по сравнению с получавшими стандартное лечение уже на 10-ые сутки терапии. Положительный эффект терапии отмечен в 83,6% случаев (в 25,7% случаев – минимальный, в 41,5% случаев – умеренно выраженный и в 16,4% случаев – значительный). К окончанию курса лечения положительный терапевтический эффект достигнут у всех больных, в том числе значительный – в 50% случаев. В контрольной группе положительный эффект стандартного курса терапии к 10-ым суткам отмечался в 57,1% случаев, а по окончании лечения – только в 80,2% случаев. Прослеживалась связь между эффективностью терапии и исходной тяжестью состояния. Так, у пациентов с ДЭ II стадии эффект терапии по шкале CGL был более слабым. После курсового лечения церебромедином зафиксировано статистически значимое уменьшение выраженности таких субъективных симптомов как головная боль ( $p<0,037$ ) и головокружение ( $p<0,019$ ). В отношении астенических симптомов, шума в голове, ушах, нарушений сна также отмечен положительный эффект препарата ( $0,5<p<0,1$ ). Темп восстановления мнестических функций у больных, получавших церебромедин, был достоверно выше, нормализация их происходила на  $5,2 \pm 1,6$  суток ( $p<0,05$ ) быстрее по сравнению с контрольной группой, головокружение регрессировало на  $4,4 \pm 1,2$  суток ( $p<0,05$ ), головная боль на  $3,6 \pm 1,1$  суток ( $p<0,05$ ) быстрее. Анализ динамики неврологического статуса выявил ускоренный регресс неврологического дефицита у пациентов, принимавших церебромедин, по сравнению с получавшими стандартное лечение. Однако достоверное улучшение было выявлено только по координаторным нарушениям, их регресс ускорился на  $4,8 \pm 1,6$  суток ( $p<0,05$ ). При раздельном анализе динамики неврологических нарушений у пациентов с ДЭ I и ДЭ II стадии также от-

мечалась зависимость эффективности исследуемого препарата с исходной тяжестью состояния. У пациентов с ДЭ I стадии положительные клинические эффекты церебромедина наблюдались уже к 10 суткам лечения. Отмечалось уменьшение головной боли и головокружения, снижение раздражительности и утомляемости, улучшение самочувствия. При ДЭ II стадии регресс неврологического симптомов был выявлен к 20-м – 30-м суткам с момента начала лечения.

После лечения церебромедином статистически значимо ( $p<0,01$ ) улучшилась функция внимания (тест Шульте). До лечения среднее время выполнения теста составило  $68,6 \pm 12,4$  сек., в процессе лечения отмечена положительная динамика (на 10-ый день –  $60,5 \pm 8,4$  сек.) и в конце курса лечения этот показатель достиг  $48,2 \pm 9,2$  сек. ( $p<0,01$ ). В группе сравнения также отмечена тенденция к улучшению выполнения этой пробы, однако степень улучшения не достигла уровня статистической значимости. Результаты теста Эббингауза на непосредственное воспроизведение визуального материала после лечения улучшились в обеих группах, однако эти показатели статистически не достоверны.

Эффективность действия церебромедина подтверждают восстановление параметров Р300, зафиксированные уже на 10-ый день применения. Выявлено отчетливое нарастание амплитуды Р300 как в лобных, так и в центральных отведениях с достижением статистически значимых ( $p<0,015$ ) изменений в опытной группе. (см. табл. 1.)

При сравнительном анализе параметров УНВ в первой серии эксперимента у больных с ДЭ до и после лечения церебромедином не было выявлено достоверных различий в изменении площади и амплитудных показателей. При анализе динамических изменений в трех последовательных сериях исследования у больных на фоне лечения церебромедином отмечалось достоверное возрастание амплитуды УНВ ( $p<0,05$ ) в третьей серии (в условиях выборочного реагирования). (Рис.1.)

Причем в лобных отведениях увеличение амплитуды поздних компонентов было более значительным ( $p < 0,05$ ), чем в центральных. Для уточнения взаимосвязи нейрофизиологических нарушений и особенностей клинических проявлений хронических нарушений мозгового кровообращения был проведен анализ изменений параметров УНВ у пациентов с ДЭ I и ДЭ II стадии. Полученные результаты свидетельствуют о более значительном увеличении амплитуды УНВ ( $p < 0,01$ ) в условиях выборочного реагирования у пациентов с ДЭ I стадии, и эти изменения были зафиксированы уже на 10-ый день лечения.

При количественном анализе биоэлектрической активности головного мозга после проведенного курса терапии церебромедином было выявлено достоверное уменьшение мощности медленных частотных диапазонов в F3 и F4 отведениях (дельта-ритм -  $p < 0,029$ ;  $p < 0,05$  и тета-1-ритм -  $p < 0,037$ ;  $p < 0,024$ ), клиническим коррелятом чего может служить улучшение когнитивных функций. Статистический анализ динамики альфа активности подтверждает тенденцию к нормализации ее зонального распределения с преобладанием затылочной области. У большинства больных на фоне лечения церебромедином было выявлено отчетливое нарастание быстрых частотных компонентов ЭЭГ (альфа-ритм, бета-1- и бета-2-ритмы). Особенно заметное увеличение мощности альфа-ритма происходило в центральных и затылочных отведениях, однако усредненные значения полученных показателей после курса терапии недостаточно достоверно отличались от исходных.

Переходя к обсуждению полученных результатов, следует отметить, что лечение хронических нарушений мозгового кровообращения является до сих пор плохо разработанной проблемой [1, 5, 11, 13]. С одной стороны, это определяется отсутствием полной ясности в вопросах патогенеза ДЭ [1, 5, 11], а с другой стороны, отсутствием исследований, проведенных на больших

группах больных [5]. Патоморфологические и нейровизуализационные исследования последних лет показали, что в основе хронических форм сосудистой патологии головного мозга лежат гетерогенные по происхождению и морфологии (мелкоочаговые, диффузные, инфарктные) поражения кортикальных и субкортикальных отделов мозга, вызванные патологическими изменениями сосудов мозга [1, 8, 11, 14]. Отдельно рассматривается механизм развития ДЭ при диффузном повреждении глубинных отделов белого вещества полушарий, вызывающем разобщение корково-подкорковых структур [6, 8]. Указанный механизм лежит в основе развития как динамических двигательных и постуральных расстройств лобного характера, так и когнитивных нарушений, проявляющихся снижением уровня внимания и гибкости мышления, замедлением когнитивных процессов [5]. С учетом современных представлений о патогенезе хронической ишемии мозга определены два основных направления терапии [3, 5, 13]. Первым из них является профилактика развития новых поражений, что зависит от ведущего в каждом конкретном случае механизма сосудистого поражения мозга (поражение крупных или мелких церебральных сосудов, кардиогенная эмболия и др.). Второе состоит в уменьшении существующего неврологического дефекта путем активизации возможностей головного мозга. С этой целью применяются нейропротективные препараты, воздействующие, главным образом, на метаболические и нейротрофические процессы.

Как показывают полученные нами данные, церебромедин преимущественно оптимизирует процессы переработки информации в ЦНС и "динамические" когнитивные функции [5], способствуя повышению уровня внимания, улучшению умственной работоспособности, снижению мнестических расстройств по типу "забывчивости". В тоже время состояние более устойчивых когнитивных функций,

к которым принадлежат, например, общие знания, кратковременная память, способность к счету [5], за период клинического исследования существенно не изменилось. Под действием препарата несколько уменьшается и двигательный дефект, главным образом благодаря улучшению постурального баланса, устойчивости при ходьбе и поворотах. Указанные эффекты, вероятно, связаны в большей степени с нейротрофическим действием препарата, что приводит к улучшению функционирования корково-подкорковых связей. Эффективность действия церебромедина подтверждают позитивные изменения спектральных мощностей ЭЭГ, когнитивного потенциала Р300 и динамических отклонений УНВ, зафиксированные уже на 10-ый день применения.

Анализ динамики когнитивных и неврологических нарушений у пациентов с ДЭ I и II стадии выявил сходный характер изменений исследуемых показателей в обеих группах. Более слабый эффект препарата при ДЭ II стадии вполне объясним, поскольку здесь имеет место больший морфологический дефект, а существующие нарушения хуже поддаются коррекции [1].

Таким образом, включение церебромедина в комплексную терапию прогрессирующих нарушений мозгового кровообращения позволяет увеличить темпы и степень восстановления нарушенных психоневрологических функций и тем самым уменьшить сроки временной нетрудоспособности этой категории больных. Следует отметить, что церебромедин преимущественно влияет на "динамические" аспекты мнестической и познавательной деятельности, способствуя поддержанию необходимого уровня внимания и улучшению умственной работоспособности, что подтверждается позитивными изменениями спектральных мощностей ЭЭГ, когнитивного потенциала Р300 и динамических отклонений УНВ. Полученные нами результаты свидетельствуют о преобладающей эффективности препарата при ДЭ I стадии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. – 288с.
2. Гиткина Л.С., Пушкарев А.Л., Чапко И.Я. и др. Дисциркуляторная энцефалопатия. Критерии диагностики и медико-социальной экспертизы. Минск, 1998. – 17с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемическая болезнь мозга. - М.: Медицина, 2001 – 328 с.
4. Евстигнеев В.В., Федулов А.С. Состояние и перспективы изучения сосудистой патологии головного мозга. // Здравоохранение. – 1998. - №6. - С. 26-32.
5. Захаров В.В., Дамулин И.В. Диагностика и лечение нарушений памяти и других высших мозговых функций у пожилых: Метод. рекомендации / Под ред. Яхно Н.Н. - М., 1997.
6. Зенков Л.Р., Елкин М.И., Медведев Г.А. Клиническая нейрофизиология нейрогериатрических расстройств. // Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Яхно Н.Н., Дамулина И.В. - М., 1995. - С. 157-173.
7. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. - Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. - 252с.
8. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. // Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Яхно Н.Н., Дамулина И.В. - М., 1995. - С.189-231.
9. Bennett D.A., Wilson R.S., Gilley D.W., Fox J.H. Clinical diagnosis of Binswanger's disease// J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. - 1990.- Vol. 53. – P.961-965.
10. Cognitive event-related potentials / Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology. H.J. Heinze, T.F. Münte, M. Kutas e.a. // EEG a. Clin. Neurophysiol.– 1999.– Suppl. 52.– P. 91–95.
11. Hachinski V.C. Vascular dementia: A radical redefinition Vascular Dementia:

Etiological, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects / Eds L.A. Carlson et al. - Basel, 1994. - P.2-4

12. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society // Neurology.- 1997.- Vol. 49, № 1.- P. 277-292.

13. Martin R., Alberdi M., Matias-Guiu J Treatment of vascular dementia. - New Concepts in Vascular Dementia. - Barselona, 1993. - P.123-130.

14. Roman G.C., Tatemichi T.K. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop Neurology. - 1993. - Vol.43. - P.250-260.

#### *SUMMARY*

The paper deals with the efficacy of neurotrophic drug cerebromedin in non-demented patients with chronic cerebrovascular disorders on the background of cerebral atherosclerosis and hypertension. A positive effect of treatment was noted in most patients, mainly in their memory and performance of psychomotor function tests. The better cognitive function was associated with the action of the cerebromedin on the most mobile components of cognitive performance. That was proved a positive changes of the neurophysiological abnormalities. The highest effect of the drug was noted in the patients with less cognitive disorders.

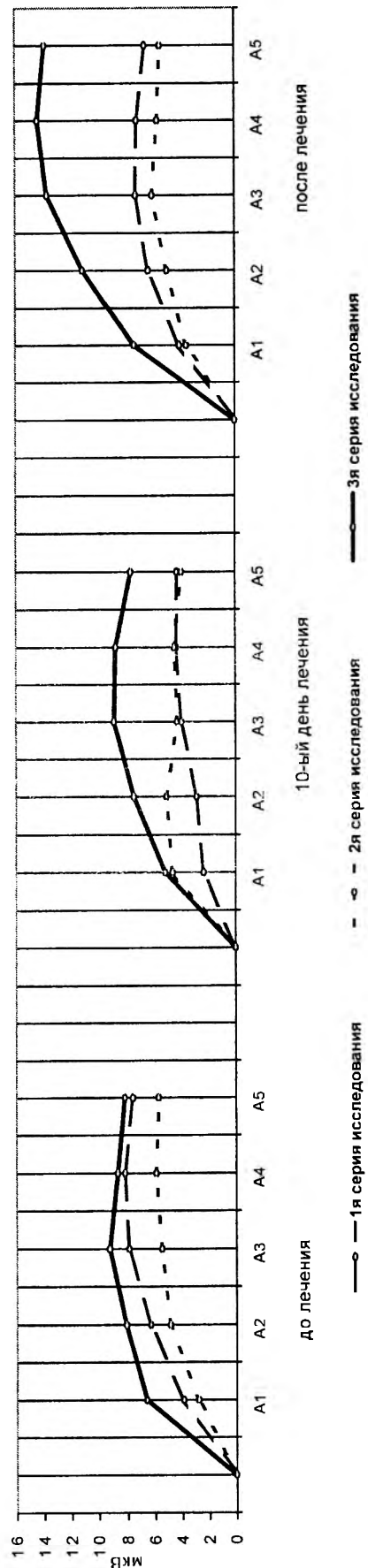


Рисунок 1. Изменение усредненных значений амплитуды фрагментов УНВ (A1, A2, A3, A4 и A5) у больных с ДЭ I-II стадии на фоне лечения церебромедином в трех последовательных сериях исследования в отведении F3.



Таблица 1

Усредненные значения амплитуды и латентности компонентов P300 зрительных вызванных потенциалов у больных с ДЭ I-II стадии на фоне лечения церебромедином

	Параметры P300			
	Латентность P300, мс (M ± σ)		Амплитуда P300, мкВ (M ± σ)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	F3			
Пациенты, пролеченные церебромедином (n=12)	384,21 ± 40,18	368,20 ± 31,24	3,45 ± 1,92	5,38 ± 1,42*
Пациенты, получавшие стандартное лечение (n=30)	395,08 ± 45,79	379,70 ± 44,35	3,81 ± 2,17	4,62 ± 1,86
	C3			
	Латентность P300, мс (M ± σ)		Амплитуда P300, мкВ (M ± σ)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	C3			
Пациенты, пролеченные церебромедином (n=12)	391,50 ± 36,17	381,45 ± 29,81	3,44 ± 1,91	7,32 ± 1,90**
Пациенты, получавшие стандартное лечение (n=30)	388,04 ± 48,97	380,24 ± 43,35	3,76 ± 2,37	4,87 ± 1,83

Примечания: указана достоверность различий до и после лечения P<0,05 – \*; P<0,01 – \*\*.